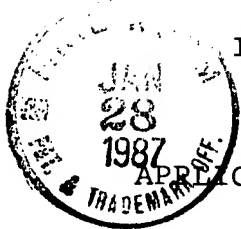


Our file no.: FL 1006 US

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE



APPLICANT(S) : Louis Lafon
SERIAL NO. : Unknown (New Application)
FILING DATE : Unknown (New Application)
GROUP ART UNIT : Unknown (New Application)
TITLE : (-)-BENZHYDRYLSULFINYLACETAMIDE

607720 2

SUBMISSION OF PRIORITY
DOCUMENT

Honorable Commissioner of Patents
and Trademarks
Washington, D. C. 20231

S i r:

Attached hereto is a certified copy of the priority
document pertinent to the subject patent application. The
document may be identified as follow:

Country: France
Application No.: 86 01 337
Filing Date: January 31, 1986

Please acknowledge that this application has been accorded
benefit of priority based thereon as set forth in 35 USC 119.

Respectfully submitted,

By Franklyn Schoenberg
Franklyn Schoenberg
Attorney for Applicant
Registration No. 22208

Date: January 28, 1987

KUHN MULLER AND BAZERMAN
1412 Broadway
New York, New York 10018
(212) 221-0864

Fedit d'ariot
②

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COPIE OFFICIELLE

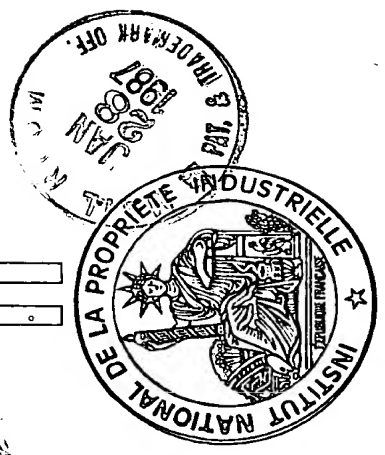
LE DOCUMENT CI-ANNEXÉ EST LA COPIE CERTIFIÉE CONFORME, D'UNE DEMANDE
DE TITRE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ENREGISTRÉE A L'INSTITUT NATIONAL DE LA
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE.

ÉTABLIE A PARIS, LE 20 NOV. 1986

Pour le Directeur de l'Institut national
de la propriété industrielle
Le Chef de Division

S. CARPENTIER

BA 267/090983



86 01337

CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES BREVETS

Int. Cl. 1971

Ne pas tenir compte de ces chiffres

0040144/14
H 01K 31/465



DEPOSE DE (voir case cochée)		DUPLICATE DE LA REQUETE	
<input checked="" type="checkbox"/> BREVET D'INVENTION	<input type="checkbox"/> CERTIFICAT D'ADDITION	DEMANDE DIVISIONNAIRE OU TRANSFORMATION NATURE, N° ET DATE DE LA DEMANDE INITIALE	
<input type="checkbox"/> CERTIFICAT D'UTILITE	<input type="checkbox"/> DEMANDE DIVISIONNAIRE		
TRANSFORMATION D'UNE DEMANDE DE BREVET EUROPEEN			
DATE DE PRELÈVE DES SPÉCIES 86 01337	DATE DE DEPOT 31 JAN 1983	NOM ET ADRESSE DU MANDATAIRE CINQUE-POUNCE DUIT ET H. ADRESSEE S.A. FEDIT-LORIOT 38 avenue Hoche 75008 PARIS	
N° DE LA DEMANDE 86 01337		REPERE DU MANDATAIRE DATE ET NUMERO DU POUVOIR GENERAL 8595/PB	

(-)-Benzhydrysulfinyllacétamide, procédé de préparation et utilisation en thérapeutique.

2° DEMANDEUR : NOM ET PRENOMS (COCHER LE NOM PATRONYMIQUE) OU DENOMINATION ET FORME JURIDIQUE	N° SIRENE, LE CAS ÉCHÉANT
	07

Société anonyme dite : LABORATOIRE L. LAFON



3° ADRESSE	TELEPHONE DU DEMANDEUR
1, rue Georges-Médéric 94701 MAISONS ALFORT	

PAYS

FRANCE

SI INVENTEUR LE DEMANDEUR EST L'INVENTEUR	SI LE DEMANDEUR N'EST PAS L'UNIQUE INVENTEUR OU SI LA REPOUÉE EST NE- GATIVE, VOIR AU VERSO IIIc
<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON

SI LE DEMANDEUR REQUIERT LE LETAI D'AVANT DE L'AVIS DOCUMENTAIRE SOIT DIFFER- ENCER AU DÉPOT	LE DEMANDEUR REQUIERT-IL LE BREVET D'ADDITION EN VUE DE LA TÂCHE D'AVIS DOCUMENTAIRE POUR AU DÉPOT
<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON

DECLARATION DE PRIORITE S'IL Y A	DATE DE DEPOT (en chiffres arabes)	NUMERO

1° ATTACHEMENT DU CERTIFICAT D'ADDITION		DATE DE DEPOT
NATURE DE LA DEMANDE PRINCIPALE		4e N°
ADRESSE DES COPIES		

2° SIGNATURE DU MANDATAIRE	3° SIGNATURE DU MANDATAIRE
<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>

DESIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

8595/PB

N° d'enregistrement national

8601337

Titre de l'invention :

(-)-Benzhydrylsulfinylacétamide, procédé de préparation et utilisation en thérapeutique.

Le (s) sousigné (s)

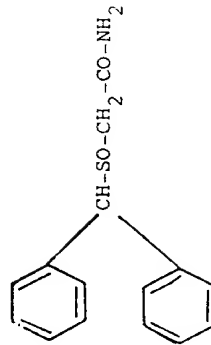
Société anonyme dite : LABORATOIRE L. LAFON
1 rue Georges-Médéric
94701 MAISONS ALFORT, France

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (nom, prénoms, adresse)



LAFON Louis,
de nationalité française
5 rue de l'Alboni
75016 PARIS, France

On sait que le brevet français No.78 05 510 (publication No. FR-B-2 385 693) décrit le racémique (+)-benzhydrylsulfinylacétamide, qui a pour numéro de code : CRL 40 476 et pour formule développée :



15.

20

en tant que produit (voir exemple 1 dudit brevet français) et en tant que moyen stimulant du système nerveux central (SNC).

On sait également que dans EP-A-O 097 071 les propriétés neuropsychopharmacologiques du racémique

Le 31 janvier 1986

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

S. A. Fédit - Lorient

Conseils en Propriété Industrielle

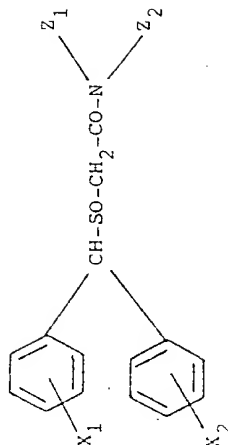
(Cabinet Guerbilsky)

38, Avenue Hoche, 75008 Paris

Serge CLISCI

25

ont été comparées à celles des analogues de formule



dans laquelle

- X_1 et X_2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, Cl ou F,
- Z_1 représente CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ ou $C(CH_3)_3$, Z_1 pouvant représenter en outre un atome d'hydrogène quand au moins un des X_1 et X_2 est différent de H,
- Z_2 représente H ; NZ_1Z_2 considérés ensemble peuvent représenter un groupe pipéridino ou morpholino,

qui agissent sur le SNC, les uns comme sédatifs, les autres comme stimulants (voir notamment le tableau I page 3 et le tableau IV page 4 dudit document européen).

On vient de trouver à présent que le composé

25 lévogyre (-)-benzhydrylsulfinylacétamide (No. de Code :

CRL 40 982) présente des propriétés thérapeutiques

intéressantes par rapport au racémique (+)-benzhydryl-

sulfinylacétamide (No. de Code : CRL 40 476) et au

composé dextrogyre (+)-benzhydrylsulfinylacétamide

30 (No. de Code : CRL 40 983). De façon surprenante on

a constaté que le composé lévogyre a dans l'organisme

un métabolisme différent du racémique et du dextro-

gyre, et qu'il est particulièrement intéressant dans

le traitement de l'hypersomnie, et de la maladie

35 d'Alzheimer.



Selon l'invention on préconise donc en tant que produit industriel nouveau, utile en thérapeutique et appartenant à la famille des dérivés benzhydrylsulfinyle, qui est caractérisé par le fait qu'il s'agit du (-)-benzhydrylsulfinylacétamide.

Ce composé lévogyre ne peut pas être préparé par isolation à partir de l'amide racémique correspondant. Cependant on peut le préparer par synthèse chimique à partir d'un précurseur de l'amide, selon une méthode connue en soi par applications de mécanismes réactionnels classiques.

Le procédé de préparation que l'on préconise selon l'invention consiste

- 1°) à faire réagir l'acide (+)-benzhydrylsulfinylacétique avec la (-)- α -méthylbenzylamine pour obtenir le (-)-benzhydrylsulfinylacétate de (-)- α -méthylbenzylamine (de façon avantageuse on opère en présence d'un faible excès d'amine par rapport aux conditions stoechiométriques, et plus particulièrement avec un rapport molaire amine-acide compris entre 1,02/1 et 1,15/1, et mieux entre 1,05/1 et 1,10/1) ;

- 2°) à transformer le sel (-)-benzhydrylsulfinylacétate de (-)- α -méthylbenzylamine ainsi obtenu en acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique [de façon avantageuse, on procède à une hydrolyse en milieu acide, le solvant étant de l'eau tiède (notamment de l'eau à 30-45°C)], et

- 3°) à soumettre l'acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique ainsi obtenu à une réaction

d'amidification au moyen d'ammoniac.

De façon avantageuse l'amidification du stade }') est effectuée en 2 étapes, à savoir :

3a) estérification de l'acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique en (-)-benzhydrylsulfinylacétate d'alkyle inférieur [en C₁-C₃, notamment d'isopropyle, d'éthyle ou de méthyle (de préférence d'éthyle et mieux de méthyle)] ; puis

3b) transamidification du (-)-benzhydrylsulfinylacétate d'alkyle inférieur ainsi obtenu au moyen de NH₃ (la réaction de transamidification est de préférence réalisée dans un alcool inférieur, et mieux au sein de l'alcool correspondant au groupe alkyle de l'ester obtenu au stade 3a), en faisant passer dans le milieu réactionnel un courant de NH₃).

L'acide (+)-benzhydrylsulfinylacétique est une substance connue qui est décrite comme intermédiaire de synthèse dans FR-B-2 326 181 (F_{inst.} = 164-165°C).

Selon l'invention, on préconise une composition thérapeutique qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, le (-)-benzhydrylsulfinylacétamide en tant qu'ingrédient actif. Bien entendu dans une telle composition ledit (-)-benzhydrylsulfinylacétamide intervient en quantité pharmaceutiquement efficace.

On préconise également l'utilisation de ce composé lévogyre pour l'obtention d'un médicament éveillant destiné à une utilisation en thérapeutique humaine vis-à-vis de l'hypersomnie, d'une part, et



d'un médicament stimulant et en particulier anti-aphasie et anti-apraxie idéomotrice destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer, d'autre part.

5 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre (i) d'exemples de préparation, et (ii) de résultats d'essais neuropsychopharmacologiques comparatifs. Ces éléments, nullement limitatifs, sont donnés à titre d'illustration.

PREPARATION I

Obtention du (-)-benzhydrylsulfinylacétamide.

(Exemple 1 ; No. de Code : CRL 40 982) :

a) (-)-Benzhydrylsulfinylacétate de (-)-α-méthylbenzylamine.

Dans une suspension de 27,4 g (0,1 mole) d'acide

(+)-benzhydrylsulfinylacétique (F_{inst.} = 164-165°C ;

No. de Code : CRL 40 467) dans 500 ml d'eau, on

ajoute 13 g (0,108 mole) de (-)-α-méthylbenzylamine ; on filtre à chaud, refroidit, essore et recristallise 2 fois dans 300 ml d'eau. On obtient 17 g

(rendement 42 %) de (-)-benzhydrylsulfinylacétate de (-)-α-méthylbenzylamine.

F_{inst.} = 148-150°C.

25 b) Acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique.

Le (-)-benzhydrylsulfinylacétate de (-)-α-méthylbenzylamine (17 g) ainsi obtenu est mis en solution dans 800 ml d'eau tiède (30-40°C) puis acidifié avec 7 ml d'acide chlorhydrique concentré (HCl 12N, d = 1,19 g/l). On filtre à froid, lave le précipité avec de l'eau, sèche et obtient l'acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique attendu avec un rendement d'environ 100 %.

F_{inst.} = 185-188°C.

α20°C = -35°C (en solution à 1 % dans CH₃OH).



c) (-)-Benzhydrylsulfinylacétate de méthyle.
16,45 g (0,06 mole) d'acide (-)-benzhydrylsulfinyl-
acétique en suspension dans 300 ml d'eau, sont
traités à 20°C, sous agitation, avec 16,8 g (0,2
mole) de bicarbonate de sodium et 18,8 ml (0,21
mole) de sulfate de méthyle, on agite 16 à 18 heu-
res à 20°C, filtre, lave à l'eau et sèche. On ob-
tient le (-)-benzhydrylsulfinylacétate de méthyle
avec un rendement de 85 %.

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = 109-110°C

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = -22,5° (en solution à 4 % dans CH_3OH).

d) CRL 40 982.

Dans une solution de 100 ml de méthanol renfermant
8,6 g (0,03 mole) de (-)-benzhydrylsulfinylacétate
de méthyle on fait passer un courant de NH_3 gazeux
et sec, à la température ambiante. On fait réagir
 NH_3 ainsi introduit sous agitation pendant 5 h. On
évapore le méthanol, reprend le résidu d'évaporation
à l'éther, essore et recristallise dans l'éthanol.
On obtient le CRL 40982 avec un rendement global
de 32 %. Ce produit se présente sous la forme de
cristaux blancs, solubles dans les alcools et
l'acétone et insolubles dans l'eau et l'éther.

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = 153-154°C.

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = -20° (en solution à 2 % dans CH_3OH).

PREPARATION II

Obtention du (+)-benzhydrylsulfinylacétamide.
(Produit de comparaison CPI ; No. de Code : CRL 40 983).

En procédant comme indiqué dans la Préparation
I ci-dessus mais en remplaçant la (-)- α -méthylbenzyl-
amine par la (+)- α -méthylbenzylamine on obtient suc-
cessivement :

a) le (+)-benzhydrylsulfinylacétate de (+)- α -méthyl-

benzylamine ;

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = 148-150°C ;

b) l'acide (+)-benzhydrylsulfinylacétique ;

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = 190-191°C,

5

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = +45° (en solution à 1 % dans CH_3OH) ;

c) le (+)-benzhydrylsulfinylacétate de méthyle ;

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = 109-110°C,

10

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = +22,2° (en solution à 4 % dans CH_3OH) ;

d) le CRL 40 983 ;

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = 153-154°C.



$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ = +22° (en solution à 2 % dans CH_3OH).

On a résumé ci-après les essais comparatifs
qui ont été entrepris avec le dérivé lévogyre selon
l'invention (Ex. 1 ; No. de Code : CRL 40982), le dé-
rivé dextrogyre (CPI ; No. de Code : CRL 40 983) et
le racémique correspondant (CP2 ; No. de Code : CRL
40 476). Dans ces essais les 3 produits à étudier ont
été administrés, sauf indications contraires, par voie
i.p., en suspension dans une solution aqueuse de gomme
arabique sous un volume de 20 ml/kg chez la souris
mâle et sous un volume de 5 ml/kg chez le rat mâle.

A - TOXICITÉ

Chez la souris mâle, par voie intrapéritonéa-
le, on constate que la DL-O (dose maximale non mor-
telles) est supérieure ou égale à 512 mg/kg pour le
dextrogyre et le racémique, alors que la DL-30 du
lévogyre est de l'ordre d'environ 512 mg/kg.

En bref le CRL 40982 est plus toxique que le
CRL 40 483 (CPI) et le CRL 40 476 (CP2). Le fait que
la toxicité du CRL 40982 soit supérieure à celle des
deux autres produits n'est pas gênant dès lors que le

35

lévogyre présente néanmoins une plage utile de concentrations non mortelles suffisamment étendue. Ici le fait que le CRL 40 982 soit plus toxique que les deux autres produits indique qu'il est plus actif.

5 B - COMPORTEMENT CHEZ LE RAT

Alors que chez la souris mâle les CRL 40 982, CRL 40 983 et CRL 40 476 présentent des effets stimulants, en revanche chez le rat mâle on constate que les CRL 40 982 et CRL 40 983 n'ont pas d'effets stimulants alors que le racémique (CRL 40 476) (i) est stimulant et (ii) a une action mydriatique à toutes les doses utilisées, les isomères lévogyre et dextrogyre administrés seuls étant dépourvus d'une telle action mydriatique :

- à la dose de 128 mg/kg, le CRL 40 476 provoque une excitation avec une augmentation de la réaction de peur pendant 2 h, une exophtalmie pendant 1 h et une mydriase pendant 1 à 2 h ;
- à la dose de 32 mg/kg, le CRL 40 476 provoque une excitation (fugace, pendant 0,5 h) avec augmentation de la réaction de peur pendant 1 h, une exophtalmie pendant 0,5-1 h et une mydriase pendant 1-2 h ;
- à la dose de 8 mg/kg, le CRL 40 476 provoque une exophtalmie pendant 0,5-1 h, et une mydriase pendant 0,5 h ;
- à la dose de 2 mg/kg, le CRL 40 476 induit une mydriase fugace se manifestant 1 h après administration ;
- alors que
- aux doses de 64 mg/kg, 16 mg/kg, 4 mg/kg et 1 mg/kg, les CRL 40 982 et CRL 40 983 ont des comportements réactifs, variation de la température rectale et du diamètre pupillaire sensiblement comparables à ceux du lot-témoin.



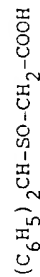
C - ACTIVITE MOTRICE CHEZ LA SOURIS

Les souris (6 par dose, 18 témoins) reçoivent le CRL 40 476, le CRL 40 982 ou le CRL 40 983, 4 heures avant d'être placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 30 minutes. On constate que les trois substances utilisées entraînent, aux doses de 128 mg/kg et, à un degré moindre, 64 mg/kg une augmentation de l'activité motrice quatre heures après leur administration. Cependant, l'hyperactivité induite par le CRL 40 982 et le CRL 40 983 atteint un niveau et un degré de signification statistique supérieurs à ceux dus au CRL 40 476, notamment à la plus forte dose utilisée (128 mg/kg).

En bref, dans les conditions de l'expérimentation (administration des substances par voie intrapéritonéale quatre heures avant test), le CRL 40 982 montre un effet stimulant d'intensité égale à celle observée avec le CRL 40 983, alors que l'hyperactivité induite par le CRL 40 476 est inférieure à celle obtenue tant avec le CRL 40 982 qu'avec le CRL 40 983.

D - ETUDE PHARMACOCINETIQUE

Dans l'organisme le CRL 40 476 se transforme en partie en acide (+)benzhydrysulfynylacétique (CRL 40 467) de formule développée



qui est utilisé comme matière première pour la synthèse des isomères optiques CRL 40 982 et CRL 40 983.

Or il se trouve que ce métabolite est inactif. En effet le CRL 40 467 administré par voie intrapéritonéale chez la souris mâle aux doses de 1024 mg/kg, 512 mg/kg, 256 mg/kg, 128 mg/kg et 64 mg/kg induit l'apparition d'une sédation brève (d'une durée inférieure ou égale à environ 50-60 minutes), et ne



provoque aucun décès chez les animaux traités. Son étude neuropsychopharmacologique n'a révélé aucune activité psychotrope.

Pour distinguer le CRL 40 982 des composés racémique et dextrogyre, l'étude cinétique du métabolisme a été entreprise chez le chien (lot de quatre animaux). A raison d'une administration orale par semaine, chaque animal a reçu de façon randomisée et croisée : 2 administrations de CRL 40 476 (pour apprécier la variation intraindividuelle), 1 administration de CRL 40 982 et 1 administration de CRL 40 983. A la suite de chacune de ces administrations, les cinétiques du CRL 40 476 et du CRL 40 467 présents dans le plasma ont été déterminées (sans recherches si ces deux produits sont sous forme racémique, lévogyre et/ou dextrogyre en raison des difficultés de dosage en milieu biologique du pouvoir rotatoire de chacun des isomères optiques).

La dose administrée pour chaque substance CRL 40 476, CRL 40 982 et CRL 40 983 à tester était de 30 mg/kg.

Après administration du CRL 40 476 on retrouve dans le plasma ledit CRL 40 476 et son métabolite, le CRL 40 467.

Après administration du CRL 40 982 on retrouve dans le plasma ledit CRL 40 982, que l'on va caractériser et doser par commodité, eu égard à ce qui a été indiqué ci-dessus, comme étant du CRL 40 476, et un métabolite que l'on va caractériser et doser comme étant du CRL 40 467.

De même après administration du CRL 40 983 on va caractériser et doser les 2 produits plasmatiques correspondants comme étant les CRL 40 476 et CRL 40 467.

On trace les courbes des concentrations plasmatiques desdits CRL 40 476 et CRL 40 467 en fonction



du temps de l'instant $T = 0$ à l'instant $T = +9$ h après administration des CRL 40 476, CRL 40 982 et CRL 40 983. On calcule ensuite les aires sous les courbes (ASC_{+9h}). Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau I ci-après. Ils mettent en évidence que

- a) après administration des CRL 40 476 et CRL 40 983, les ASC_{+9h} de CRL 40 476 ne sont pas statistiquement différentes, alors que, après administration du CRL 40 982, la ASC_{+9h} de CRL 40 476 est approximativement voisine du double des ASC_{+9h} de CRL 40 476 qui résultent chacune de l'administration des CRL 40 476 et CRL 40 983 ; et
- b) la quantité de CRL 40 467 produite après administration de CRL 40 983 est très importante ($83,12 \text{ mg.l}^{-1} \cdot \text{h}$) alors que celle produite après administration de CRL 40 982 est très faible ($8,69 \text{ mg.l}^{-1} \cdot \text{h}$).

L'intérêt du CRL 40 982 selon l'invention réside dans le fait que ce produit ne subit qu'une faible transformation en CRL 40 467 inactif alors que le dérivé dextrogyre correspondant est très fortement métabolisé en CRL 40 467. En bref, le composé lévogyre CRL 40 982 présente une meilleure biodisponibilité que le composé racémique CRL 40 476 et le composé dextrogyre CRL 40 983, eu égard à la faible quantité de métabolite inactif qu'il donne dans l'organisme.

Ces résultats pharmacocinétiques ont été confirmés chez le lapin et la souris. On a également observé in vitro un effet immunostimulant pour le CRL 40 982.

E - ESSAIS CLINIQUES

En clinique humaine on a constaté que la demi-vie d'élimination du CRL 40 982 est relativement

longue (voisine de 10 h) ce qui permet d'obtenir de bons résultats chez l'adulte avec 1 à 2 prises quotidiennes.

Au cours des essais cliniques, le CRL 40 982 s'est révélé agir, à court terme, en tant que substance anti-éveillante, pure hypnogène, et à long terme, en tant que substance éveillante utile vis-à-vis de l'hyper-somme. Par ailleurs, tant à court terme qu'à long terme le CRL 40 982 s'est avéré être particulièrement actif vis-à-vis des symptômes de démence et de la perte de mémoire (notamment chez le vieillard).

Sous forme de comprimés ou gélules renfermant chacun 50 à 100 mg de CRL 40 982, et à raison d'une à deux prises par jour, ce produit présente un profil neuropsychopharmacologique stimulant, différent des substances amphotaminiques et des antidépresseurs tricycliques, et est utile vis-à-vis des dépressions, de l'hyper-somme et en particulier vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer (amélioration des symptômes de démence, des troubles de mémoire, de l'aphasie et de l'apraxie idéomotrice).



ETUDE PHARMACOCINETIQUE CHEZ LE CHIEN
MESURE DES AIRES SOUS COURBES (SSC⁰_{9h})



Produit administré	No. de Code	ASC ⁰ _{9h} CRL 40 476 (a)	SSC ⁰ _{9h} CRL 40 467 (a)
CP 2	CRL 40 476	46,76 ± 6,95	35,12 ± 6,93
Ex. 1	CRL 40 982	97,22 ± 12,58	8,69 ± 1,22
CP 1	CRL 40 983	50,94 ± 8,77	83,12 ± 21,66

Notes (a) en mg.l⁻¹.h
* différence statistiquement significative (p < 0,1)
** différence statistiquement très significative (p < 0,01)
n.s. différence non statistiquement significative

REVENdicATIONS

1. (-)-Benzhydrylsulfinylacétamide.
2. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme en association avec un excipient physiologiquement acceptable, une quantité pharmaceutiquement efficace de (-)-benzhydrylsulfinylacétamide.
3. Utilisation du (-)-benzhydrylsulfinylacétamide pour l'obtention d'un médicament éveillant destiné à une utilisation en thérapeutique humaine vis-à-vis de l'hypersomnie.
4. Utilisation du (-)-benzhydrylsulfinylacétamide pour l'obtention d'un médicament stimulant du SNC destiné à une utilisation en thérapeutique humaine vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer.



15

5. Procédé de préparation de l'acide (-)-benzhydrylsulfinylacétamide, caractérisé en ce que 1°) on fait réagir l'acide (+)-benzhydrylsulfinylacétique avec la (-)-α-méthylbenzylamine pour obtenir le (-)-benzhydrylsulfinylacétate de (-)-α-méthylbenzylamine ;
- 2°) on transforme le sel (-)-benzhydryl-

25

- sulfinylacétate de (-)-α-méthylbenzylamine ainsi obtenu en acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique par hydrolyse acide ; et
- 3°) on soumet l'acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique ainsi obtenu à une réaction d'amidification au moyen d'ammoniac.
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le stade 3°) est réalisé en deux étapes :
- 3a) (-)-benzhydrylsulfinylacétate d'alkyle inférieur en C₁-C₄ ; puis
 - 3b) transamidification du (-)-benzhydrylsulfinylacétate d'alkyle inférieur ainsi obtenu au moyen de NH₃.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que
- au stade 1°) on opère en présence d'un excès d'amine par rapport aux conditions stoechiométriques avec un rapport molaire amine-acide compris entre 1.02/1 et 1.15/1 ;
 - au stade 2°) l'hydrolyse acide est effectuée à une température comprise entre 30 et 45°C ;
 - à l'étape 3a) la réaction d'estérification est réalisée de façon à obtenir un ester d'alkyle inférieur en C₁-C₃ choisi parmi les esters d'isopropyle, d'éthyle et de méthyle ; et,
 - à l'étape 3b) la réaction de transamidification est réalisée au moyen d'un courant gazeux de NH₃.



20

25

30